

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 10

**Contribution à l'étude du traitement
du diabète sucré par un nouvel
hypoglycémiant et antidiabétique :
le CHLORPROPAMIDE**

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

PAR

Jacqueline LAPEYRE

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs de la Thèse

MM. P. BOULET, professeur *président*
HARANT, Professeur
J. MIROUZE, Agrégé.
P. BARJON, Agrégé.

} *Assesseurs.*

**FEVRIER
JANVIER 1960**

IMPRIMERIE PAUL DEHAN
MONTPELLIER

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 10

**Contribution à l'étude du traitement
du diabète sucré par un nouvel
hypoglycémiant et antidiabétique :
le CHLORPROPAMIDE**

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

PAR

Jacqueline LAPEYRE

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs de la Thèse

MM. P. BOULET, professeur *président*
HARANT, Professeur.
J. MIROUZE, Agrégé,
P. BARJON, Agrégé.

} *Assesseurs.*

JANVIER 1960

IMPRIMERIE PAUL DEHAN
MONTPELLIER



PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs honoraires

MM. L. RIMBAUD, BOUDET,

EUZIÈRE, doyen honoraire, J. DELMAS, MARGAROT, PECH, BAUMEL, CARRIEU,
AIMES, ETIENNE, LAPEYRE, GRANEL, DEJEAN, TERRACOL

Professeurs

Anatomie
Histologie
Physiologie
Physiologie appliquée et pharmacodynamie.....
Chimie biologique médicale et toxicologie.....
Physique médicale
Anatomie pathologique et hématologie.....
Microbiologie et virologie
Hist. naturelle méd., parasitol. et méd. exotique...
Pathologie et thérapeutique générales
Pathologie expérimentale
Thérapeutique et clinique des malad. infectieuses
Hydrologie thérapeutique et climatologie
Hygiène
Médecine légale et médecine sociale
Technique opératoire et chirurgie expérimentale...
Pathologie et clinique propédeutique chirurgicales
Pathologie et clinique propédeutique médicales...
Carcinologie
Electro-radiologie
Clinique médicale
—
Clinique chirurgicale
—
Clinique obstétricale
Clinique des maladies mentales et nerveuses.....
Clinique des malad. des enfants et hyg. du 1^{er} âge
Clinique de dermatologie et syphiligraphie.....
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....
Clinique urologique
Clinique gynécologique
Clinique ophtalmologique
Clinique d'oto-rhino-lar. et chir. maxillo-faciale...
Clinique pneumo-phtisiologique
Clinique rhumatologique
Clinique neuro-chirurgicale.....
Clinique de chirurgie thoracique.....

MM. LAUX.
TURCHINI, *assesseur*.
HÉDON.
LOUBATIÈRES.
CRISTOL.
BÉNÉZECH.
CAZAL.
CARRÈRE.
HARANT.
P. PAGÈS.
PASSOUANT.
JANBON.
BERT.
BOUCOMONT.
FOURCADE.
N...
N...
A. PUECH.
LAMARQUE.
BÉTOULIÈRES.
GIRAUD, *doyen*.
BOULET.
MOURGUE-MOLINES.
G. ROUX.
CADERAS DE KERLEAU.
LAFON.
CHAPTAL.
P. RIMBAUD.
LAPEYRIE.
TRUC.
JOYEUX.
VIALLEFONT.
GUERRIER.
VIDAL.
SERRE.
GROS.
NÈGRE.

Professeurs sans chaire

Microbiologie.....
Médecine.....
—
Chirurgie.....

RENOUX (*détaché*).
BALMÈS.
LATOUR.
ROMIEU.

Maîtres de conférences agrégés et agrégés en exercice

MM.		MM.	
Histologie	SENTEIN, <i>m. de c. agr.</i>	Médecine	BERTRAND, <i>agr.</i>
Physiologie	MACABIES, <i>m. de c. agr.</i>	—	MIROUZE, <i>agr.</i>
Physique méd. ..	SUQUET, <i>m. de c. agr.</i>	—	LÉVY, <i>agr.</i>
Chimie médicale	CRASTES DE PAULET, <i>m. de c. agr.</i>	—	P. PUECH, <i>agr.</i>
Bactériologie	J. ROUX, <i>m. de c. agr.</i>	—	BARJON, <i>agr.</i>
Parasitologie	RIOUX, <i>m. de c. agr.</i>	Chirurgie	MARCHAL, <i>agr.</i>
Anatomie pathol.	A. PAGÈS, <i>m. de c. agr.</i>	—	CARABALONA, <i>agr.</i>
Pathologie expér.	CADILHAC, <i>m. de c. agr.</i>	—	BORIES-AZEAU, <i>agr.</i>
Pharmacologie ...	BOUYARD, <i>m. de c. agr.</i>	Obstétrique	DURAND, <i>agr.</i>
Hygiène	BRUNEL, <i>m. de c. agr.</i>	Pédiatrie et puér	JEAN, <i>agr.</i>
Stomatologie	FRANCHEBOIS, <i>agr.</i>	Neuro-psychiatr.	LABAUGE, <i>agr.</i>

Enseignements complémentaires

Des conférences annexes régulières renforcent l'enseignement de base de ces diverses disciplines. D'autres assurent des enseignements complémentaires (embryologie, sérologie, chirurgie de la tuberculose, clinique gastro-entérologique, cardiologie, médecine exotique, anesthésiologie, odonto-stomatologie, médecine du travail, biologie de l'éducation physique, etc...).

A MON PERE

témoignage de mon affection et de ma très
grande reconnaissance.

AU SOUVENIR DE MA MERE

A MON MARI

A MON FILS ET A MA FILLE

A MES BEAUX-PARENTS

A MES FRERES, A MA SŒUR

ET A LEUR FAMILLE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

à M. le professeur BOULET
Professeur de clinique médicale

Nous dédions ce modeste travail en remerciement de l'honneur qu'il a bien voulu nous faire en acceptant la présidence de cette thèse, des précieux enseignements qu'il nous a prodigués et de l'accueil toujours si bienveillant que nous avons trouvé auprès de lui.

à M. le professeur HARRANT
Professeur d'histoire naturelle médicale
de Parasitologie et de médecine exotique

Nous tenons à lui exprimer notre respectueuse reconnaissance pour avoir bien voulu nous faire l'honneur de siéger à notre jury de thèse.

à M. MIROUZE

Agrégé de la Faculté de Médecine

Qui nous a inspiré le sujet de notre thèse
et conseillé dans son laboratoire, que ces
pages soient un faible témoignage de notre
gratitude pour l'amabilité et la bienveil-
lance qu'il nous a toujours réservées.

à M. BARJON

Agrégé de la Faculté de Médecine

Nous le remercions très vivement pour son
enseignement dont nous avons bénéficié au
cours de cette année et pour l'honneur qu'il
nous fait en acceptant de participer à notre
jury de thèse.

CHAPITRE I

HISTORIQUE

La notion des sulfamides hypoglycémiants remonte à 1942. Cependant, c'est en 1926 que WATABANE et FRANCK constatèrent l'action hypoglycémiante de la guanidine et l'utilisèrent dans le traitement oral du diabète sucré ; ce produit s'est révélé fort dangereux et son utilisation fut abandonnée en raison des accidents hépatiques et digestifs qu'il entraînait.

En 1930, RUIZ expérimenta chez le lapin, le 4-5 méthyl thiomidazol et constata une hypoglycémie.

En fait, ce sont les travaux de JANBON qui établirent définitivement *en 1942* les propriétés hypoglycémiantes de certains dérivés sulfamidés. Au cours de l'étude clinique du p. amino benzène sulfamide 2, Isopropyl 6 Thiodiazol ou 22.54 R P synthétisé en 1941 par VON KENNEL, le professeur JANBON et ses collaborateurs furent surpris de constater certains troubles qu'ils identifièrent à une hypoglycémie. Sur leur demande, le professeur Loubatières étudia la mode d'action du produit par une longue série de travaux.

En 1953, HAACK fit la synthèse du B Z 55 à partir de ce moment là, les travaux cliniques se sont multipliés ; en Allemagne, travaux de FRANCK, FUSHS et BERTRAM etc... En France, travaux de BOULET, LOUBATIÈRES, MIROUZE etc... cependant que BANDER et de nombreux auteurs allemands mettaient au point

et publiaient les résultats obtenus avec un nouveau dérivé de la même famille chimique que le précédent, le D 860 ou Dolipol.

Du fait de leur multiplicité, il est très difficile de citer ces travaux.

Le 1er juin 1957, un nouveau composé ureo substitué mais n'ayant aucune action antibactérienne a été présenté ; il s'agit du Chlorpropamide ou P 607.

CHAPITRE II

Constitution chimique et propriétés physiques du Chlorpropamide

Deux types de substances sulfamidées ont été étudiés expérimentalement chez l'animal et chez l'homme.

— Celles de la *série du Thiodiazol* dont le chef de file est de 2254 RP étudié par LOUBATIÈRES, et celles de la *série de l'urée*, dont le chef de file est le BZ 55 ou Glucidoral et le D 860 ou Dolipol.

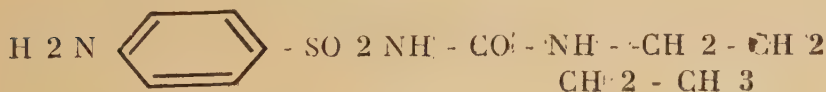
Le Chlorpropamide ou P 607 se place dans cette catégorie de substances.

Les formules de ces corps sont les suivantes :

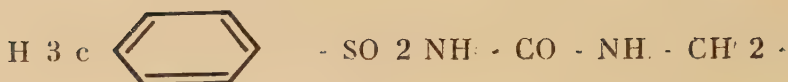
— le 2259 RP ou p amino benzène sulfamido tertio-butyl thiodiazol



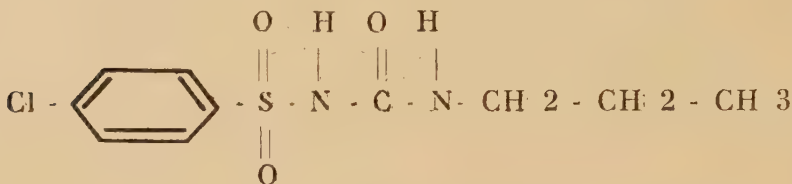
— le BZ 55 ou Glucidoral ou N' sulfanilyl N' butylurée



— Le D 860 ou Dolipol ou N méthyl benzolsulfonyl N 1 butylurée



— Et le P 607 ou 1 (p chloro benzène sulfonyl)
 - 3 - propylurée



Il possède à l'extrémité du groupement urée une chaîne latérale aliphatique hydrocarburée = propyl dont LOUBATIÈRES dès 1946 a signalé l'importance : « on peut à notre sens, considérer l'action hypoglycémiant de ces substances comme résultant de l'action propre de la chaîne latérale fixée sur le noyau sur laquelle agit en tant qu'agent renforçateur la copule constituée par le reste de la molécule ».

Cependant ici, une différence importante tient à la présence d'un atome de chlore en position para sur le noyau benzénique. Cette substitution confèrera au P 607 des propriétés importantes dégagées par l'expérimentation (LOUBATIÈRES) et fera dire au docteur Mc LAMORE de Brooklyn que les agents hypoglycémiant les plus efficaces sont ceux qui comportent un halogène (Cl - Br) et surtout un atome de chlore.

Ses propriétés physiques sont celles que partagent tous les corps de ce groupe : présenté sous forme d'une poudre blanche, cristallisée, inodore, soluble dans le chloroforme, peu dans la benzine, insoluble dans l'eau.

Le dosage du P 607 dans le sérum humain a été mis au point par le docteur TOOLAN de Brooklyn. Il

est basé sur l'absorption en ultraviolet du Chlorpropamide à 2-325 $\text{\AA}$ dans une solution centinormale d'acide chlorydrique.

Cette méthode n'est pas directement applicable à la détermination du Chlorpropamide dans l'urine, cependant la chromatographie permet de démontrer que le produit est excrété sous sa forme active.

CHAPITRE III

Étude pharmacologique du Chlorpropamide sur l'animal

A. — TOXICITE.

Les sulfamides hypoglycémiants étant une thérapeutique au long cours, cette notion de toxicité est très importante :

Il convient de distinguer :

- 1) la toxicité propre du produit,
- 2) les conséquences néfastes de l'action hypoglycémiante du produit sur l'organisme.

— LA TOXICITE PROPRE DU P 607 a été étudiée chez l'animal normal pendant une période allant de 6 à 30 mois (S.Y. PAN - ROOT - SALGADO).

A l'administration dans l'alimentation de doses croissantes de P 607 bien supérieures aux doses thérapeutiques chez le chien, le rat et le singe, correspondait la recherche systématique de la glycémie, du taux sanguin de Chlorpropamide, des tests hépatiques et rénaux, des modifications de la formule sanguine.

— Chez le chien, des doses (100 mg/kg de poids) 20 fois supérieures à la dose utilisée en clinique, à l'exception d'ataxie et de faiblesse musculaire, n'ont montré qu'une hypoglycémie majeure. Ce sont des doses de 200 mg/kg qui ont provoqué un coma hypoglycémique et la mort.

— *Chez le rat*, les doses variant entre 250 mg / kg et 1 gr / kg ont été la conséquence d'un retard de croissance.

— *Chez le singe*, maintenu à des doses 30 fois supérieures à la dose thérapeutique, on ne remarquait aucun effet toxique apparent.

Sauf en ce qui concerne la glycémie, aucune modification humorale n'a été notée, aucune modification histologique à l'autopsie (pratiquée chez quelques animaux après 6, 13, 20 mois de traitement) n'a été relevée.

Enfin, il est intéressant de préciser que les coupes histologiques du foie ne portaient aucune altération même après 20 mois de traitement.

2°) CONSEQUENCES NEFASTES DE L'HYPOGLYCEMIE PROLONGEE.

LOUBATIÈRES remarque que les avantages de ce produit, doses moins élevées, administration moins fréquente, sont contrebalancés par des inconvénients tenant à l'action hypoglycémiante prolongée du P 607; celle-ci n'étant pas sans incidence sur le fonctionnement normal du système nerveux.

Nous rapportons ici les expériences de LOUBATIÈRES *sur le chien*.

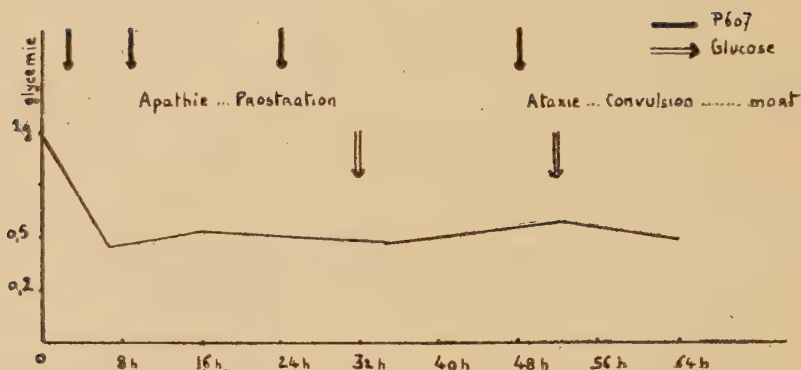
L'administration (de 0,4 gr/kg en 3 prises orales sur le premier jour, et 0,1 gr/kg les jours suivants) est suivie d'une hypoglycémie à 0 gr 40 par litre dans le sang, stable et durable.

Au-delà de 8 h. apparaissent des manifestations nerveuses : asthénie, apathie, postration.

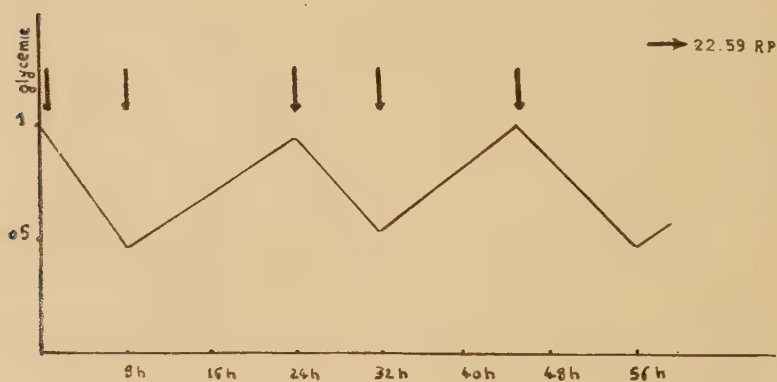
Plus tard, ataxie type cerebelleux, coma et mort.

Dès l'apparition de ces symptômes, l'injection de glucose peut les faire regresser mais, par la suite, il est difficile de combattre et de compenser le « vide de sucre » voire impossible.

A l'autopsie, il décèle de nombreuses zones congestives du cortex cérébral.



Il fit alors une comparaison avec le 2259 RP. Aux mêmes doses et dans les mêmes conditions d'examen, les troubles nerveux n'apparaissent pas, la remontée quotidienne et nocturne de la glycémie neutralise en grande partie les effets nocifs sur le système nerveux ou, s'ils apparaissent, ils sont facilement réversibles.



Pour les auteurs américains (ROOT, SALGADO) la faiblesse musculaire, l'ataxie ou l'incoordination observées à la suite de prises trop importantes aussi bien chez l'animal que chez l'homme ne semblent pas être la conséquence directe de l'hypoglycémie, mais d'effets pharmacologiques propres au médicament.

Les modifications électriques de la fonction musculaire et de l'électro-encephalogramme en témoignent.

Cependant, ce ne sont que des indices, il reste à élucider le mécanisme.

En conséquence, ces expériences laissent supposer une bonne tolérance du produit, cependant des doses trop élevées peuvent engendrer des troubles graves et bien qu'il soit difficile de conclure de l'animal à l'homme, l'attention des cliniciens doit être attirée sur ce point.

B — ACTION DU CHLORPROPAMIDE.

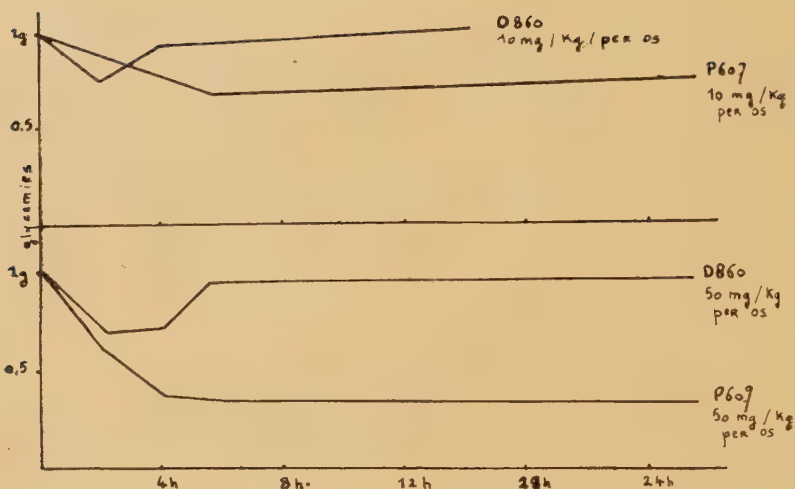
— Action hypoglycémiant :

a) Etudié chez *l'animal normal*; les différents auteurs américains (Mc LAMORE, S.-Y. PAN, SCHNEIDER, SALGADO et ROOT) et français (LOUBATIÈRES) sont arrivés à des résultats identiques.

Administré à un chien à la dose journalière de 25 mg/kg, le P 607 provoque une chute de la glycémie, plus lente à se manifester (SALGADO and Root) mais qui se maintient plus longtemps qu'avec les autres sulfamides de la même famille, le D 860 ou BZ 55. En effet, LOUBATIÈRES précise que 24 heures après, la glycémie est encore aux environs de 0 gr 60 et que le taux sanguin de Chlorpropamide est encore très élevé 36 heures après l'absorption. Pour LOUBATIÈRES, l'administration répétée de P 607 peut provoquer, du fait de l'accumulation dans le sang, une hypoglycémie grave, irréductible 10 heures après son installation si on n'intervient pas.

Root a fait des expériences similaires *sur le rat*, et arrive aux mêmes conclusions.

Pour le docteur SCHNEIDER de Maywood, la race la plus sensible est le singe Rhesus. Les doses utilisées chez cet animal sont comparables aux doses administrées chez l'homme. Il précise que, poids pour poids, le Chlorpropamide est beaucoup plus actif que le D 860 et que la durée de l'effet hypoglycémiant est plus prolongée.



Action hypoglycémiant du Chlorpropamide chez le singe.

b. — Chez l'animal porteur d'un diabète alloxamique : le P 607 est inactif.

c. — Chez l'animal dépancréaté : il n'a pas d'action.

d. — Chez l'animal hépatectomisé mais porteur du pancréas : son action est inchangée.

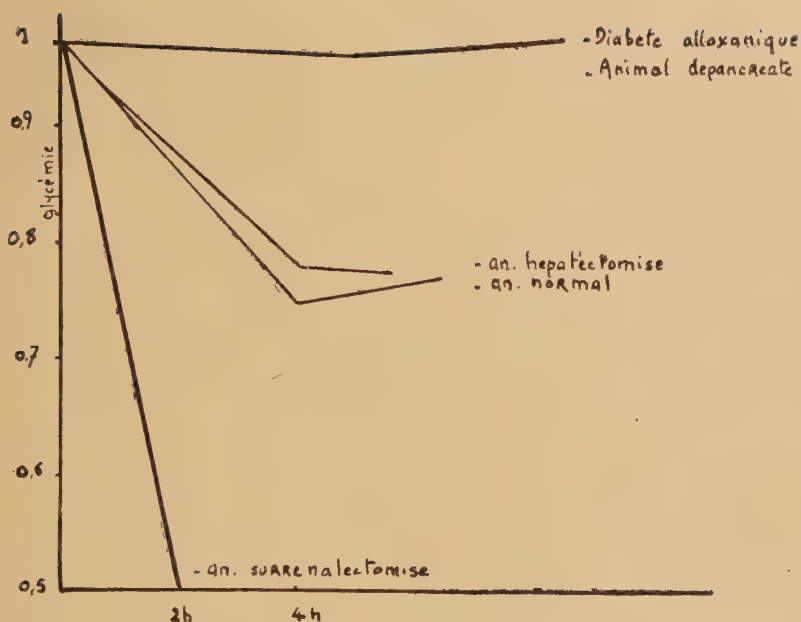
e. — Chez l'animal surrenalectomisé : hypoglycémie majeure 2 heures après l'administration.

Il ressort de ces expériences que le Chlorpropamide a une action hypoglycémiant supérieure à celle des sulfamides précédents.

Cet accroissement d'activité tient à son maintien prolongé dans le sang et à sa lente élimination (LOUBATIÈRES) découlant de la présence en position para de l'atome de Chlore qui s'oppose à sa transformation en un produit inactif.

Mais l'administration répétée de cette drogue ne va-t-elle pas entraîner des effets cumulatifs ?

L'expérience sur des chiens absorbant une dose de P 607 pendant plusieurs semaines et soumis à des exa-



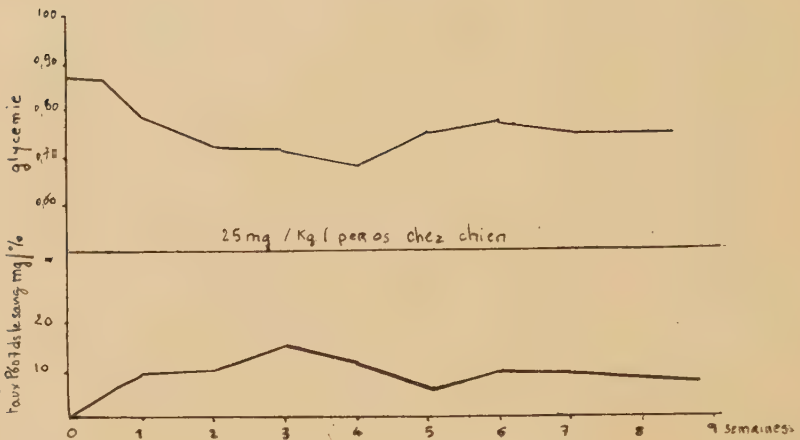
mens réguliers du taux sanguin du produit et de la glycémie, prouve que :

1^o) une dose seuil est nécessaire pour que le produit soit actif (chez l'homme diabétique, cette dose seuil varie avec chaque individu mais elle se situe en général entre 2,5 mg % de P 607 et 17 mg. % c'est-à-dire à doses de 0,1 gr à 0,5 gr par 24 heures).

2^o) Au-dessus de cette dose limite, l'administration répétée à doses thérapeutiques amène au bout de 3 à 4 jours une glycémie et une concentration de P 607 dans le sang, parfaitement stables.

Dès l'arrêt de l'absorption du produit, l'hypoglycémie disparaît et le taux de P 607 dans le sang diminue.

En conséquence, les effets cumulatifs n'existent pas (ROOT, SALGADO, S.-Y. PAN).



— Action sur les autres organes :

Sur appareil cardio vasculaire : aucune action n'a été mise en évidence.

Sur l'embryon : des travaux de TUSHMAN DUPLESSIS sur les embryons de ratte ont montré l'innocuité du P 607 sur le développement de l'embryon alors que tous les autres sulfamides étaient responsables d'embryopathies.

En effet, le BZ 55 s'avère nocif, il provoque fréquemment des avortements et un fort pourcentage de malformations portant surtout sur l'œil (95 %) et sur le système nerveux (5 %).

Chez les rattes, dans les mêmes conditions expérimentales, et avec la même posologie, le P 607 est responsable d'avortements, conséquence d'un amaigrissement très important mais les auteurs précisent qu'ils n'ont jamais observé des malformations apparentes mêmes avec des doses très fortes (300 mg).

Ceci aura une conséquence thérapeutique intéressante : les débuts d'une grossesse ne supporteraient aucune conséquence néfaste si un traitement par le Chlorpropamide était en cours, cependant la prudence exigera l'arrêt de cette thérapeutique.

Action antiinfectieuse : le P 607 n'en a pas.

Donc, il semble bien qu'en dehors de son activité hypoglycémiante, le Chlorpropamide n'ait pas d'autres fonctions.

C — MODE D'ACTION.

LOUBATIÈRES (1944-1946) prouvait que les sulfamides hypoglycémiants étaient des substances pancréotropes qui, excitant les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas endocrine libéraient l'insuline, d'où leur effet hypoglycémiant.

Il est intéressant de rechercher si le mécanisme d'action du P 607 est identique à celui des arylsulfonamides précédents.

1°) *Action sur le pancréas* :

Les expériences de LOUBATIÈRES ont été conduites chez le chien et le rat. Il réalise des biopsies aseptiques échelonnées dans le temps après administration per os de doses assez élevées de P 607 (0,20 gr à 0,30 gr kg) et il étudia les modifications histologiques du tissu pancréatique.

4 h. à 6 h. après l'absorption du P 607, il observe une diminution relative du nombre des granulations des cellules β des îlots de Langerhans, surtout celles qui sont proches des capillaires insulaires.

24 h. après, la biopsie montre une dénagulation plus importante (ces granulations sont dans les cellules β le support de l'Insuline).

Simultanément, il note une augmentation des noyaux des cellules β et une congestion des capillaires insulaires.

D'autre part, il observe la formation de nouveaux îlots à prédominance cellulaire β , ainsi que de petites cellules β isolées ou groupées, aux dépens des cellules centro acineuses, des canalicules excréteurs et même des cellules acineuses.

Ce processus est important car il confère au Chlorpropamide en plus de son pouvoir hypoglycémiant, une action antidiabétique proprement dite, capable d'engendrer dans une certaine mesure, la régénération du pancréas diabétique.

Le pancréas joue un rôle fondamental dans le mécanisme d'action des sulfamides, puisqu'en son absence ils deviennent inactifs.

2°) Action sur le foie.

Que ce soit l'injection d'Insuline ou l'administration de sulfamide (celui-ci donnant naissance à celle-là) on observe une accumulation de glycogène dans le foie.

Sur les animaux préalablement à jeun pendant 8 jours, on pratique des biopsies de demi-heure en demi-heure après administration du sulfamide.

1 heure après, le taux de glycogène s'élève nettement et atteint son maximum 3 à 4 h. après.

La concentration du glycogène musculaire reste inchangée. D'autre part, il semble que l'insulinase peut être inhibée par certaines doses de P 607, augmentant ainsi l'action de l'Insuline.

Pour les docteurs MADISON et SCHAMBY, le Chlorpropamide diminuerait la sécrétion du glucose par le foie.

In vitro, les docteurs SAN et HANDELSMAN indiquent que le P 607 modifierait le comportement des enzymes hépatiques gênant ainsi la transformation du glycogène en glucose. Le docteur RENOLS précise qu'il empêcherait la synthèse des acides gras par le tissu adipeux du rat ; par contre, qu'il aurait une action anticétogénique sur les coupes de foie de rats normaux ou ayant un diabète alloxamique. Cependant, ces auteurs n'ont pas fait de commentaires sur les rapports de ces expériences in vitro avec l'action de ces composés in vivo.

Enfin, il convient de noter que, ni la sensibilité à l'insuline, ni la tolérance au glucose et les épreuves

d'hyperglycémie provoquée, ne sont modifiées par le Chlorpropamide.

En défénitive, après cette étude pharmacologique conduite chez l'animal, on peut affirmer que le Chlorpropamide possède une action hypoglycémiante très efficace, sans qu'aucune toxicité n'apparaisse dans les limites des doses thérapeutiques.

Chapitre IV

Résultats cliniques des auteurs étrangers

Nous rapportons une épreuve mise au point par le docteur MIRSKY de Sao-Paulo destinée à terminer en quelques heures l'activité d'un sulfamide chez un diabétique.

Normalement, les sulfamides sont utilisés en début de traitement (en posologie tatonnante et on devra attendre 8 à 10 jours pour juger de l'échec ou du succès.

Le docteur MIRSKY s'appuie sur le fait que le Chlorpropamide atteint le sommet de son taux hypoglycémiant 2 à 4 heures après l'absorption.

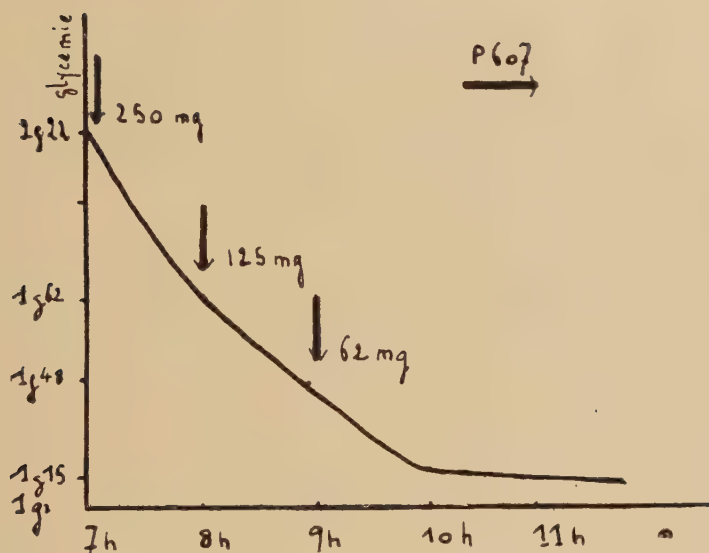
Il laisse la malade sans aucune médication depuis la veille.

Pour les diabétiques ayant des glycémies inférieures à 3 gr, il donne :

- à 7 h..... 250 mg P 607
- à 8 h. 125 mg
- à 9 h. 62 mg

Pour les glycémies supérieures à 3 gr : 3 doses de 250 mg.

Il fait 5 glycémies à 1 heure d'intervalle (la première glycémie est faite avant l'absorption de la première dose).



ex. : cas d'un diabétique ayant à jeun une glycémie de 2 gr 22 / litre.

Cette courbe démontrera aussitôt si le sulfamide a ou n'a pas d'action hypoglycémiant.

On verra également, d'après l'allure du tracé, la dose utile ou la dose exagérée.

Les jours suivants, en raison de la faculté cumulative, on donne 250 mg (pendant 3 jours).

Le quatrième jour, on fait une glycémie à jeun qui démontrera l'effet de la dose au moment du maximum de sa qualité cumulative.

Ce même test a été utilisé par d'autres auteurs ; MULLER et VARRY s'appuient sur la réduction de la glycémie au bout de 3 heures.

Pour CAMÉRINI, DAVALOS, ROOT et MAQBLE, le pourcentage de diminution de la glycémie au bout de 4 heures dicte le résultat.

DARNAUD, DENARD et MOREAU étudient les glycémies pendant 6 heures après l'administration d'une dose unique de 2 gr.

Pour ces différents auteurs, ces tests permettent de juger fidèlement de l'opportunité du traitement.

Observations cliniques :

Tous les auteurs étrangers que ce soit l'école allemande (HEINSEN, KNICK, LENHARDT et BLOCK) américaine (CARDONNET, CANESSA, LANDABURE, SERRANO). ou anglaise (MURRAY sont unanimes à conclure que le P 607 est un hypoglycémiant actif, supérieur au BZ 55 et au D 860 ; les doses données, tant les doses d'attaque 1 g. à 1 g. 5 par 24 h.) que les doses d'entretien 125 mg à 250 mg) sont les mêmes dans tous les traitements publiés.

Les docteurs SALCEDO, Ho YUEN et DOWNIE donnent des résultats analogues.

Pour tous ces médecins, les indications du Chlorpropamide sont celles de la sulfamidothérapie en général, mais ils lui reconnaissent une action valable dans des cas particuliers (Insulino résistance, diabète juvénile, diabète insuliné).

Pour les docteurs Garcia-Reynes et Dobson le P 607 est un auxiliaire utile du traitement insuliné ; ils ont utilisé le P 607 en association avec l'Insuline en réduisant graduellement cette dernière, cependant sans l'arrêter.

Cette méthode ne nous paraît pas tellement utile : le plus grand avantage de la sulfamidothérapie est la suppression de la piqûre quotidienne, or si cette sujétion ne disparaît pas, pourquoi ferait-on courir au malade un risque de toxicité qui doit exister à la longue avec les sulfamides ?

De nombreux effets toxiques sont rapportés par la majorité des auteurs : troubles gastrointestinaux, érythème avec exanthème, leucopenie passagère, céphalées, vertiges, pour les doses d'entretien ; en général la diminution des doses amène la disparition des troubles mais l'arrêt du traitement est parfois nécessaire.

Quelques cas d'hypoglycémies nocturnes sont signalées (Landabure Cardonnet) qui disparaissent en diminuant la posologie.

Les docteurs Hamperson, Canessa, Macble et Dobson rendent compte de l'apparition d'ictères, de type ictère par rétention prouvés par les tests hépatiques. Le P 607 a été arrêté; l'ictère s'atténua et la fonction hépatique redevint normale. Dans 3 cas, le traitement fut repris quelques mois après sans qu'aucun ictère ne réapparaisse. Cependant, ces médecins considèrent comme une contre indication toute altération hépatique grave.

Enfin, dans presque toutes les publications, on relève une intolérance à l'alcool, un véritable effet antabuse pour les diabétiques buvant du vin, un flush syndrome avec ces nombreux symptômes : congestion du visage, nausées, larmolements, vertiges et même tachycardie.

Cet effet a été étudié particulièrement par Signorelli. Il peut être supprimé si le malade arrête complètement sa consommation d'alcool, ou bien s'il en use d'une façon discontinue.

Donc, tous ces auteurs ont conclu à la grande efficacité du produit, supérieure à celle de ses congénères, mais devant de tels résultats, on peut se poser une question : échappera-t-il à la résistance acquise que l'on observe en général au bout de 18 mois de traitement avec les autres sulfamides ?

CHAPITRE V

Étude de l'action du Chlorpropamide chez l'Homme

Devenir et métabolisme du P 607 dans l'organisme.

Le docteur Johnson utilise le P 607 marqué par du S 35. Donné par voie orale ou intraveineuse chez des individus normaux ou diabétiques, il est très rapidement absorbé par la muqueuse gastrointestinale.

Une heure après son absorption, il est mis en évidence dans le sang ; son taux sérique est à son maximum de la 2^{me} à la 4^{me} heures ; son action hypoglycémiante atteint sa valeur maxima entre la 3^{me} et la 6^{me} heure et persiste pendant 24 heures.

L'excrétion rénale est très lente. Le docteur Stowers a constaté, grâce à l'électrophorèse du sérum que le Chlorpropamide était lié aux protéines du sang et ceci peut expliquer cette lente excrétion. Il faut 96 heures à un individu pour éliminer 80 % à 90 % d'une dose orale unique de P 607 par l'urine. Il n'est pas transformé dans l'organisme, ceci est dû à l'atome de Chlore substitué en para ; le marquage par le S 35 et la chromatographie ont prouvé que le produit était excrété dans sa totalité et sous sa forme active.

Enfin sa période ou demi durée de vie (temps nécessaire pour que soit constaté une diminution de 50 % du taux sanguin initial) est de l'ordre de 35 heures.

Comme chez l'animal, il n'y a pas d'accumulation continue du médicament ; le taux sanguin se stabilise au bout de 5 jours et décrit un palier.

Une comparaison a été faite avec le *D 860* et le *BZ 55* par de nombreux auteurs américains.

Absorbés dans les mêmes conditions et avec la même rapidité, le *D 860* et le *BZ 55* ne demeurent que quelques heures dans le sang ; ils sont métabolisés en un composé inactif, et éliminés par le rein, d'où leur action hypoglycémiant éphémère qui nécessite des doses quotidiennes infiniment plus grandes qu'avec le *P 607* (leur potentiel hypoglycémiant dans les mêmes conditions, avec les mêmes doses est de 28 % alors que pour le Chlorpropamide il est de 61 %) (Docteur Stowers). Enfin, leur période est de 4 h. 5.

Résultats cliniques du traitement de 38 malades par le Chlorpropamide

Nous rapportons ici les résultats du traitement de 38 diabétiques.

Parmi ces 38 malades — certains répondaient aux critères utilisés par les hypoglycémisants sulfamides oraux, à savoir : diabète stable, bénin ou de gravité moyenne, de l'âge adulte au-dessus de 45 ans sans cétoacidose primitive.

— d'autres faisaient partie du groupe que l'on place volontiers dans les contre indications de la sulfamido thérapie : diabète du jeune, diabète avec cétoacidose primitive, avec albuminurie ou azotémie, avec atteinte hépatique, diabète Insulino résistant.

— enfin, chez plusieurs de ces malades un traitement sulfamide antérieur avait échoué.

Ces différents essais thérapeutiques permettront-ils d'élargir le cadre des indications de la sulfamido thérapie en ce qui concerne le P 607 ?

RESULTATS GLOBAUX : Nous n'avons pris en considération que les cas pour lesquels nous disposions d'un recul d'au moins 2 mois. C'est pourquoi sur un ensemble de 43 cas, nous n'étudions dans un travail que 38 cas.

Chez les **38 diabétiques** traités, se trouvaient 19 hommes et 19 femmes âgés de 27 à 75 ans.

Nous avons enregistré **21 succès et 17 échecs**.

— 29 diabétiques présentaient les conditions requises pour une indication efficace de la sulfamido thérapie (âgés de plus de 45 ans sans céto acidose)

Nous comptons 18 succès : 15 succès francs
3 succès partiels.

Il est à noter que chez 4 malades, la glycosurie est devenue nulle très rapidement.

Parmi ces 18 succès : 12 malades avaient été traités préalablement par des sulfamides.

2 cas recevaient de l'Insuline.

4 cas étaient maintenus par un régime diabétique

Les 11 échecs ne sont pas tous expliqués :

3 insulino résistances

1 hyperthyroïdie associée.

— 4 diabétiques avaient moins de 40 ans.

Nous comptons cependant un succès après un échec au BZ 55 (traitement assez court) malgré un amaigrissement et une albuminurie très légère et fugace.

Les 3 autres cas avec ceto acidose et amaigrissement se soldaient par des échecs.

— Enfin 5 diabétiques dont l'âge varie entre 50 et 70 ans présentaient une ceto acidose au départ qui a motivé l'échec du traitement.

Ces malades ont été traités pendant une période allant de 2 mois (2 cas à 18 mois ; la majorité des cas sont traités depuis 8 à 10 mois).

RESULTATS ANALYTIQUES.

Reprenons ces résultats pour étudier les différents facteurs qui peuvent conditionner le succès du traitement par le Chlorpropamide

Nous verrons successivement :

l'incidence

du facteur âge.

de l'ancienneté du diabète.

du type constitutionnel du diabète des complications dégénératives et maladies intercurrentes.

des traitements antérieurs.

Nous étiquerons « succès complet » les cas où la glycosurie se maintient entre 0 g et 15 g / 24 h. avec une diurèse de 1 litre à 1 litre 500 / 24 heures.

« Succès partiel » les cas où la glycosurie varie entre 15 g et 25 g / 24 heures.

« Echec » pour les valeurs au-delà.

1°) INCIDENCE DE FACTEUR AGE

Age	Nombre total de malades	Succès Complet	Succès partiel	Echec
30 à 40 ans	4	1		3
41 à 50 ans	5	3		2
51 à 60 ans	10	3	3	4
61 à 70 ans	15	7		8
71 à 80 ans	4	4		0

Ce tableau permet de conclure à l'influence certaine du facteur âge.

En général les bons résultats ne sont obtenus que des sujets de plus de 45 ans, et le pourcentage de réussite augmente avec l'âge.

Cependant on enregistre 8 échecs chez des diabétiques de 61 à 70 ans : ces échecs sont expliqués en partie :

- 2 ceto acidoses primitives,
- 1 cirrhose décompensée avec acidose,
- 1 Insulino résistance (200 U d'Insuline) ; cependant ce malade a été partiellement équilibré par l'association P 607 et Bimethyl guanidine ; en effet, la glycosurie qui oscillait entre 80 à 100 g / 24 h. avec 200 U d'Insuline, se maintenait entre 20 et 40 g. / 24 h. avec ces deux produits.

— 4 cas non expliqués : ces malades représentaient le type même de l'indication de la sulfamido thérapie et cependant l'échec a été complet. Ils ont dû être

équilibrés par de l'Insuline ordinaire avec des quantités très faibles (20 U. à 40 U.)

2°) INCIDENCE DE L'ANCIENNETÉ DU DIABÈTE.

	Nombre total de malades	Succès total	Succès partiel	Echec
6 mois	7	3	1	3
6 mois à 1 an	2			2
1 an à 2 ans	5	2		3
2 ans à 5 ans	10	4		6
5 ans à 10 ans	9	5	2	2
+ de 10 ans	4	4		
+ de 20 ans	1	1		

Il semble que les chances de succès soient plus grandes chez des diabètes anciens ; l'âge optimal paraît être 5 ans ou plus.

Toutefois les réussites dans des diabètes installés depuis peu de temps, justifient la tentative du traitement.

3°) INFLUENCE DU TYPE CONSTITUTIONNEL DU MALADE.

	Nombre total de malades	Succès Complet	Succès partiel	Echec
Diabète avec dénutrition	27	11	2	14
Diabète plétorique	11	7	1	3

Les diabétiques de type gras répondent mieux que ceux de constitution asthétique ou maigre.

Dans les 14 échecs des diabétiques avec dénutrition, 5 avaient subi un amaigrissement de 15 à 20 k.

4°) INFLUENCE

- des complications dégénératives vasculaires
- de l'atteinte rénale
- de l'atteinte hépatique
- des maladies intercurrentes.

	Nombre de malades	Succès	Echec
Artériopathie latente	17	13	4
Gangrène	2	1	1
Neuropathie	19	14	5
Retinopathie	10	6	4
Coronarite	7	5	2
Azotémie < 0 g 50	7	6	1
Albuminurie < 1 G.			
Hypertension	10	8	2

On doit noter deux cas d'hémiplégie régressive s'accompagnant chez un malade d'une artériolite d'un membre inférieur avec ulcère. Dans ces deux cas, le succès du P 607 a été rapide et complet.

Dans les cas d'albuminurie légère (< 1 g.) et d'azotémie (< 0 g 60) des vérifications ont été faites fréquemment prouvant la disparition de ces anomalies.

Un cas d'azotémie qui avait nécessité l'arrêt du traitement par le BZ 55, ne s'est pas reproduit rapidement, malgré l'administration du P 607 ; le Volhard a été vérifié avant et après le traitement, il était normal.

5^o) INFLUENCE DU TRAITEMENT ANTERIEUR.

	Nombre de malades	Succès	Echec
Régime seul ou P 607	6	2	4
entrepris d'emblée			
Insuline	13	3	10
—Après traitement insuliné	6	4	2
Sulfamidothérapie			
— primitive	11	9	2

D'après ces résultats, on peut conclure que le chlorpropamide ne remplace pas l'insuline. Nous avons noté que des diabétiques parfaitement équilibrés avec de très petites doses d'insuline (20 U à 40 U) et qui pourtant réunissaient toutes les conditions nécessaires pour un succès de la sulfamido thérapie n'étaient pas équilibrés par le P 607.

Les 17 diabétiques traités antérieurement par d'autres sulfamides avaient subi :

— soit un échec du traitement (nous avons deux cas où le BZ 55 avait donné 2 échecs et un cas où le Tolglybutamide n'avait pas donné de résultats). Ces 3 malades ont été parfaitement équilibrés par le P 607.

— soit une réussite avec rechute donc inefficacité secondaire.

— dans quelques cas, la posologie et la régularité du traitement antérieur avaient été quelque peu fantaisistes.

Nous rapportons ici les observations des malades où le P 607 réussit après un échec d'un autre sulfamide. (3 réussites sur 5 cas).

C... *Germain, 60 ans* — son diabète fut découvert 14 ans auparavant, à la suite d'un amaigrissement important et d'une polydypsie. Cet homme obèse porteur de complications dégénératives latentes fut traité par l'Insuline ordinaire à la dose moyenne de 70 U à 80 U pendant de nombreuses années, sans accident de ceto acidose.

Il y a quelques mois, après arrêt de l'Insuline, un traitement par le BZ 55 fut entrepris à la dose de 8 comprimés puis 5 comprimés pendant 15 à 20 jours ; la glycosurie variait entre 30 et 50 g./24 h.

De plus, le malade se plaignait de malaises fréquents. C'est alors qu'un essai par le Chlorpropamide fut fait ; la dose d'attaque de 3 comprimés maintenue pendant 3 jours fut rapidement diminuée à 1 comprimé et la glycosurie se fixa aux environs de 10 g./24 h. En même temps, le malade voyait ses malaises disparaître et depuis 6 mois, est parfaitement équilibré avec 1 comprimé de Chlorpropamide quotidien.

G... *Marius, 58 ans* — diabétique depuis 7 ans, est un cas identique de réussite du P 607 après un échec au Tolglybutamide.

Enfin R... *Jeanne, 49 ans* — est un diabète récemment découvert. Diabète stable sans ceto acidose avec un amaigrissement notable chez une malade de poids moyen. Le régime seul ne suffit pas et l'administration de Glucidoral à la dose de 8 comprimés pendant 8 jours n'apporta aucune modification de la glucosurie.

Hospitalisée, elle suivit un traitement par le P 607 (3 comprimés pendant 5 jours, 1 par la suite). La glycosurie se régularisa autour de 20 g./24 h. Pour parachever cette réussite, on associa au P 607 un nouvel hypoglycémiant le Biméthylguanidine et dans les 24 heures, une aglycosurie s'installa qui se maintient d'ailleurs depuis aux doses d'entretien de 1/2 comprimé de P 607 et 1/2 comprimé de Biméthylguanidine.

Nous allons noter les observations des cas où après inefficacité secondaire des sulfamides, le P 607 équilibre cependant le diabète.

C... Rose, 65 ans — diabétique depuis l'âge de 58 ans. C'est un diabète stable non ceto acidotique. On note un amaigrissement très important chez un malade qui par ailleurs n'est pas obèse. De plus, elle a une légère azotémie.

Pendant longtemps, elle fut à peu près équilibrée par le 22.54 RP ; son état général était médiocre et depuis quelque temps, son diabète était déséquilibré. Le sulfamide n'agissait plus. L'administration du P 607 à la dose d'attaque de 2 comprimés pendant 5 jours abaisse la glycosurie et la maintient autour de 10 g. / 24 h. La dose d'entretien est de 1 comprimé / 24 h. Cette malade est parfaitement équilibrée depuis 10 mois et son azotémie a disparu.

Nous ne relaterons pas ici les 10 autres observations des cas où le chlorpropamide a pris le relai d'un autre sulfamide avec succès, succès qui se maintient depuis 6 à 8 mois pour la plupart des cas, depuis 18 mois pour un cas.

Donc, on voit que le Chlorpropamide n'agit pas toujours dans les cas entièrement réfractaires aux autres sulfamides, mais cependant les résultats cliniques que nous avons notés justifient l'essai thérapeutique, et de plus, il est tout à fait indiqué de l'utiliser en cas d'inefficacité secondaire.

Ces différents facteurs, nous l'avons vu, peuvent jouer un rôle dans l'efficacité du traitement cependant, quoi qu'il en soit, le meilleur test de sélection du malade est une épreuve thérapeutique de quelques jours chaque fois que le diabète n'entre pas dans une catégorie de contre indications formelles.

CHAPITRE VI

Accidents observés au cours de ce traitement

Nous avons noté :

— *Chez 3 malades* : l'apparition de malaise général avec fatigue musculaire intense à la marche, dûe à l'administration des doses d'attaque trop importantes. La diminution des doses amène la disparition de ces troubles ; ces malades sont parfaitement équilibrés et le demeure sans ressentir aucun trouble.

— *Chez 1 malade* : à dose d'entretien pourtant faible (125 mg) on a noté des douleurs épigastriques qui, traitées très simplement, cessent ; un erythème eczématiforme au niveau du cou et des coudes qui disparaît sans que pour cela le traitement soit interrompu.

— *Enfin chez un malade* : atteint de cirrhose décompensée, nous avons noté une aggravation de cette décompensation. Le malade est mort dans un tableau de grande insuffisance hépatique. Il avait été traité par l'insuline dans les derniers jours à laquelle d'ailleurs, il était sensible. Peut-être y-a-t-il une relation entre la tentative d'essai sulfamidé et la décompensation rapide de cette cirrhose.

Dans l'ensemble, les accidents notés sont minimes ; l'arrêt de la thérapeutique n'a jamais été nécessaire.

Posologie utilisée dans ces traitements

— Dans la plupart des cas, la *dose d'attaque* a été de 1 g. 50 / 24 h. donnée en une seule prise le matin, et maintenue pendant 4 à 8 jours selon les résultats.

Chez les malades âgés de plus de 65 ans, le traitement initial a été de 1 gramme par 24 heures (5 cas).

— A la fin de la première semaine, les doses sont abaissées progressivement jusqu'à une *dose d'entretien* qui n'a pas dépassé 500 mg (14 cas) et qui a pu être abaissée à 250 mg (4 cas) enfin 1 cas où 125 mg suffisent.

1 malade est parfaitement équilibré avec 250 mg tous les 2 jours.

Le régime de ces diabétiques comprenait 150 gr. d'hydrates de carbone dans la majorité des cas.

Pour certains diabètes pléthoriques était associée une restriction en calories (1.000 calories) et en chlorure de sodium.

CHAPITRE VII

Association P 607 et N N' dimethyl guanyl guanidienne

Chez 6 des malades traités au P 607 (correspondant à 3 succès et à 3 échecs au P 607) nous avons associé le Chlorpropamide avec un autre produit hypoglycémiant dérivé de la guanidine, la *N N dimethyl guanyl guanidienne* ou Bimethylguanidine ou Glucophage.

Le mécanisme d'action de ce produit n'est pas encore tout à fait précisé « il semble que ce produit s'introduise dans la chaîne des réactions qui conduisent aux hydrates de carbones et les dévient dans un autre sens. Il provoque une déplétion glycogénique du foie ; ceci n'est pas une réaction secondaire de l'organisme car elle précède l'hypoglycémie, persiste en l'absence de celle-ci et inversement l'hypoglycémie apparaît même quand le foie a été vidé de glycogène ». Il a une action opposée à celle du Chlorpropamide qui lui, au contraire, est un glycogenoformateur hépatique.

En association, chez 6 diabétiques, nous notons :

5 succès et 1 échec.

1 échec : chez un diabétique jeune à diabète ceto-acidosique très instable.

5 succès :

1 cas où le chlorpropamide avait été succès (glycosurie de 10 à 15 g / 24 h.) mais où l'adjonction du Glucophage (à la dose d'entretien de 1 comprimé de P 607 et 2 comprimés de Glucophage) apporte une amélioration des résultats.

1 cas où l'association de 1/2 comprimé de P 607 et de 2 comprimés de Glucophage avait provoqué en quelques jours la disparition complète de la glycosurie qui, lors du traitement par le Chlorpropamide à la dose de 1 comprimé variait entre 10 et 20 g par 24 h.

1 cas où les deux produits réunis à la dose de 1 comprimé de P 607 et de 2 comprimés de Glucophage maintenaient la glycosurie dans les valeurs de 5 à 7 g / 24 h., la malade ne prenant ces médicaments que chaque 2 ou 3 jours.

Le 4me cas est intéressant : c'est un diabète insulino résistant (200 U I endopancrine avec une glycosurie de 70 ou 80 g pour 2 l. de diurèse / 24 h.) le P 607 seul avait échoué, mais l'association des deux produits a donné un très bon résultat ; la glycosurie est tombée entre 25 et 35 g. pour une diurèse de 1 l 5 / 24 h., la malade est sorti de l'hôpital ainsi équilibré.

C'est un succès du Glucophage mais il semble que la réunion des deux composés soit nécessaire ; on peut penser que le Chlorpropamide joue un rôle de stimulateur du pancréas dans ce cas d'insulino résistance primitive.

Toutefois, le traitement n'est pas entrepris depuis assez longtemps (1 mois) pour affirmer une réussite définitive.

Enfin, le 5me succès est le cas d'un diabétique chez qui le Chlorpropamide à la dose de 3 comprimés n'avait donné aucun résultat (glycosurie variant entre 40 et 60 g / 24 h.) On y associe le Glucophage. Dans les 24 heures la glycosurie tombe à 10 g et depuis, malgré la diminution des doses, se maintient entre des « traces » et 15 g / 24 h.

Grâce à leur mécanisme d'action opposé, il semble que ces deux produits se complètent et que leur pouvoir hypoglycémiant soit augmenté.

D'après ces quelques observations, on peut affirmer que cette association est intéressante.

CHAPITRE VIII

Indications et contre indications du Chlorpropamide

— **Indications** : l'indication essentielle du P 607 est constituée par le diabète stable de l'adulte au delà de 45 ans, sans ceto acidose primitive, sans amaigrissement important.

C'est d'ailleurs l'indication de la sulfamido thérapie en général.

— Un échec sulfamidé antérieur n'est pas une contre indication comme le montre nos résultats.

— Chez un diabétique traité à l'insuline, le traitement sulfamidé se justifie.

— Chez des sujets jeunes, le traitement a peu de chances de succès mais la tentative doit être faite en raison des quelques, mais rares succès obtenus.

— Enfin, dans le cas d'insulino résistance, en raison du pouvoir antidiabétique proprement dit, on peut tenter l'épreuve thérapeutique.

Contre indications : diabète de type juvénile ou en évolution acido cétosique.

— Diabète très instable s'accompagnant de ceto acidose, de coma diabétique.

— Diabète porteur d'altération hépatique ou rénale importante (urée > 10 g 60 albumine < 1 g) ou si la formule sanguine est perturbée.

— hyperthyroïdie.

— la grossesse reste une contre indication par prudence.

Conclusion

Les constatations qui s'imposent à la fin de ce travail sont les suivantes :

— Le Chlorpropamide se révèle être un sulfamide hypoglycémiant actif nos résultats montrent 55 % de réussite ; de plus, il a l'avantage de n'avoir pas de propriété sulfamide.

Il apparaît plus puissant que le BZ 55 et le D 860 et son action prolongée dans les 24 heures permet l'administration d'une dose unique quotidienne, et surtout d'une dose plus faible ; en effet, les doses d'attaque ne dépassent jamais 1 g 50, alors qu'elles sont de 3 à 4 g pour les autres sulfamides ; les doses d'entretien sont aux alentours de 250 mg à 500 mg, minimum rarement atteint avec les précédents.

Les indications du chlorpropamide sont celles des sulfamides en général, c'est-à-dire diabète de l'âge adulte, stable, non ceto acidotique ; cependant nos observations prouvent que la tentative thérapeutique chez un diabète non ceto acidotique du jeune, dans le cas d'une insulino résistance, est parfaitement justifiée, puisqu'elle s'accompagne parfois de succès.

De plus, le chlorpropamide agit dans des cas où les autres sulfamides auraient échoué. Nous avons noté dans nos résultats, 3 succès après échec du Tolglybutamide et du BZ 55. Donc le cadre des indications de la sulfamido thérapie est légitimement un peu élargi avec ce nouveau produit.

Quant aux incidents ou accidents observés au cours d'un traitement convenablement mené, ils sont les mêmes que ceux observés au cours des traitements avec les autres sulfamides. Néanmoins ils sont peu importants, de nombreux auteurs ont rapporté l'apparition fréquente d'un « flush syndrome » après l'apparition d'alcool, de plus, il est important de noter que le P 607 n'a aucune action teratogène.

Enfin, nous insisterons en nous appuyant sur les résultats obtenus, sur l'association bienfaisante du P 607 et du biméthyl guanidine.

Il est donc certain que l'introduction du Chlorpropamide dans la thérapeutique du diabète sucré de l'homme se justifie parfaitement.

Bibliographie

- BLOCH J. et LEENHARDT A. — Rapport sur l'action antidiabétique du P. 607. Traitement de plus de 100 diabétiques. *Ann. of the New-York Acad. of Sc.*, 74-3-954-961 (3.1959).
- BOULET P., LOUBATIERES A., MIROUZE J., FRUTEAU DE LACLOS, BOUYARD. — Essai thérapeutique du diabète sucré humain à l'aide de trois dérivés sulfamides hypoglycémiants et antidiabétiques dérivés du para amino benzène sulfamido thiodiazol (isopropyl, isobutyl, tertio-butyl). *Diabète* n° 5, sept-oct. 1956.
- CANESSA I., VALIENTO S., GARCIA M. — Etude clinique du chlorpropamide dans le diabète. *Ann. of the New-York Acad. of Sc.*, 74-3-752-770 (3.1959).
- CARDONNET L., STAFFIERI J. — Clinical study of the effects of chlorpropamide in normal subjects and in diabetics. *Ann. of the New-York Acad. of Sc.*, 74-3-771-787 (3.1959).
- CLARKE D.-W. — Effects of Administration of chlorpropamide upon the Carbohydrate metabolism of isolated tissues. *Ann. of the New-York Acad. of Sc.*, 74-3-478-481 (3.1959).
- COUGSIEG R., HERBER T., TUSHMANN DUPLESSIS, MERCIER PAROT. — Action de chlorpropamide, sulfamide hypoglycémiant, sur la gestation et le développement fœtal du rat. *Acad. des Sciences*, 28 sept. 1958.
- DARNAUD, DENARD, MOREAS et VOISIN. — Etude de l'activité hypoglycémiante d'un nouveau produit : le P 607. *Sté de Méd. Chir. Pharm. Toulouse* (1.1959).
- DCEUIL R. — Traitement du diabète par les sulfamides hypoglycémiantes. *Rev. du Praticien*, tome VI, n° 33, p. 3.687, à 3.694, décembre 1956.
- DOWNIE E., BORNSTEIN J. — Preliminary clinical and experimental studies with chlorpropamide in diabetes. *An. of New-York Acad. of Sc.*, 74-810-816 (3.1959).

- DUVAL D. — Recherches pharmacodynamiques sur la NN diméthyl guanidine. *Thérapie XIV*, 70-78, 1959.
- GARCIA-REYES, PEINA J+C. — Clinical experience in the USC of N Propyl N (P. chlorobenzen, sulfonil) urea (P.607) in the treatment of diabetes mellitus. *An. of New-York Acad. of Sc.*, 74-3, p. 1020 (3.1959).
- HEDON. — Les sulfamides hypoglycémiantes et leur intérêt dans le traitement du diabète. *Diabète*, 243-344, 4-1957.
- HEINSEN H.-A. — Résultats cliniques obtenus avec le P 607, un nouvel hypoglycémiant oral. *An. of New-York Acad. of Sc.*, 74-3, pp. 709-716 (3.1959).
- HO YUEN. — The probleme of diabetes in the singapore Population and the Impact of oral antidiabetic on its management. *An. of New-York Acad. of Sc.*, 74-3, p. 918-930 (3.1959).
- JANBON, LAZERGUÉS, METROPOLITANSKI. — Action hypoglycémiant de certains composés sulfamides. Rôle du radical propyl thiodiazol. *Montp. Méd.*, 22-23, p. 132, 1943.
- JOHNSON Ph., ALLEN R. — Metabolic Fate of chlorpropamide in man. *An. of New-York Acad. of Sc.*, 74-3, p. 459-472, 1959.
- KNICK B. — Produits cliniques de chlorpropamide N Propyl N Chloro 4, Benzène, sulfonil) urée. *An. of New-York Acad. of Sc.*, 74-3, pp. 858-859 (3.1959).
- LANDABURE P.-B., DELBUEC. — Sulfonylhurea Drugs in the treatment of Diabetes mellitus. *An. of New-York Acad. of Sc.*, 74-3, pp. 794-809 (3.1959).
- LOUBATIERES A., BOUYARD, SASSINE. — Analyse de l'action hepato glycogenoformateur des arylsulfonamides hypoglycémiantes et de l'insuline. *Comp. rendus des Sociétés de Biol.*, n° 12, TCL II, 265-336, 1958.
- LOUBATIERES A., FRUTEAU DE LACLOS. — Caractères des manifestations hypoglycémiques provoquées par les arylsulfonamides hypoglycémiantes. *Soc. de Biol.*, n° 12, TCL II, 265-336, 1958.
- LOUBATIERES, FRUTEAU DE LACLOS, SASSINE, BOUYARD. — Etude expérimentale d'un arylsulfonamide hypoglycémiant: le chlorpropamide. *Journ. de Phy.*, 51, n° 3. p. 520, 1959.

- LOUBATIERES, FRUTEAU DE LACLOS. — Preuves histologiques de l'action B cytotrope pancréatique des arylsulfonamides hypoglycémiants. *Soc. Biol.*, CLD. n° 12. p. 1760, 1958.
- LOUBATIERES. — Les arylsulfonamides hypoglycémiantes et antidiabétiques. Etude expérimentale de leur mécanisme d'action. *P. Méd.*, 66, 1175-1229, 1958.
- LOUBATIERES A. — Utilisation de substances sulfamides dans le traitement du diabète sucré. Historique et Antériorité. *Thérapie*, 143, n° 6, 1955.
- LOUBATIERES A. — Développement des recherches expérimentales et chimiques sur le mécanisme d'action des dérivés sulfamides hypoglycémiantes. *Diabète*, 243-344, 4, 1957.
- LOUBATIERES A. — L'utilisation de certaines substances sulfamides dans le traitement du diabète expérimental. *Pres. Méd.*, 63-82, p. 1701-1703, 1955.
- MIRSKY S. — Le traitement oral du diabète. Epreuve nouvelle de l'activité des sulfamides. *Pres. Méd.*, 27, mai 1959.
- MOREAU R. et DEUIL R. — Sulfamides hypoglycémiantes. *Gaz des hôp.*, n° sp., p. 1103 à 1110 (11-1958).
- MURRAY I'An. — Chlorpropamide a new hypoglycemic agent. Victoria Infirmary Glasgow, 1985.
- Mc LANCORE W., S.-Y. PAN. — Hypoglycemic sulfonylureas. Effect of structure on Activity. *Ann. of the Ac. of Sc. New-York*. Vol. 74, art. 3, p. 443-448 (mars 1959).
- RENOLD A., ZAHND G. — Some effect of Tolbutamide and Chlorpropamide in vitro. *An. Acad. of Sc. New-York*; V. 74; art. 3, p. 490-498 (3-1959).
- SALCEDO J. et BORGES F. — Le traitement du diabète sucré par un nouveau composé le P 607 ou chlorpropamide. Oporto (Portugal). *An. Acad. of New-York*; V. 74; art. 3, p. 891-899 (mars 1959).
- SASS Martin and HANDELSMAN M. — In vivo effect of insuline and chlorpropamide on certains enzymes in rats. *An. Acad. of New-York*, 74; 3, p. 482-489, mars 1959.
- SCHNEIDER J., SALGADO E. — The pharmacology of chlorpropamide. *An. Acad. of New-York*; 74; art. 3, p. 427-442, mars 1959.

- SERRANO P. and CHAVEZ R. — Clinicothérapeutic evaluation of chlorpropamide new sulfonylurea derivate in the treatment of diabetes mellitus. *An. Acad. of New-York*, 74-3, p. 931-935, mars 1959.
- SIGNORELLI S. — Tolerance for alcool in Patients on Chlorpropamide. *An. Acad. of New-York*, 74-3, p. 900-903, mars 1959.
- STERNE. — Action hypoglycémiants sur la N N Dimethyl guanyl guanidine, *Thérapie* XIII, 650-659, 1958.
- STOWERS Th. et Miss CONSTABLE. — A clinical and pharmacological comparaison of chlorpropamide and other sulfonylureas. *An. Acad. of New-York*, 74-3, p. 689-695, mars 1959.
- THOMAS J. — Sulfamides hypoglycémiants et antidiabétiques, *Rev. Prat.*, p. 1548-1554, mai 1956.
- TOOLAN Th., WAGNER R. — The physical properties of chlorpropamide and Its Détermination in human serum. *An. Acad. of Sc. New-York*, 74-3, p. 449-458, mars 1959.
- TUCHMANN-DUPLESSIS H. et MERCIER PAROT. — Sur l'action tératogène d'insulfamide hypoglycémiant. Etude expérimentale chez la Ratte. *Jour. Physiol.*, 51-65, 1959.
-

TABLE DES MATIÈRES

CHAPITRE I. — Historique	9
CHAPITRE II. — Constitution chimique et propriétés physiques du Chlorpropamide	11
CHAPITRE III. — Etude pharmacologique du Chlorpropamide sur l'animal	14
CHAPITRE IV. — Résultats cliniques des auteurs étrangers	24
CHAPITRE V. — Etude de l'action du Chlorpropamide chez l'homme	28
CHAPITRE VI. — Accidents observés au cours de ce traitement	38
CHAPITRE VII — Association P 607 et N N' dimethyl guanyl guanidienne	40
CHAPITRE VIII — Indications et contre indications du Chlorpropamide	43
CONCLUSION	44
BIBLIOGRAPHIE	46

En ma qualité de Censeur de tour,
j'ai lu la thèse ayant pour titre :

**Contribution à l'étude du traitement du dia-
bète sucré par un nouvel sulfamide
hypoglycémiant :
LE CHLORPROPAMIDE**

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier, le 23 novembre 1959.

Le Professeur,

P. BOULET.

Vu :

Montpellier, le 1^{er} décembre 1959.

Le Doyen,

G. GIRAUD.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Montpellier, le 3 décembre 1959.

Le Recteur :

RICHARD.

*La Faculté de médecine de Montpellier déclare que les opinions émises
dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme
propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni
improbation.*

S E R M E N T

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admise dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque !
